

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

16. 01. 2004

EP03/14713

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



|                   |     |
|-------------------|-----|
| REC'D 05 FEB 2004 |     |
| WIPO              | PCT |

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 61 067.3

**Anmeldetag:** 24. Dezember 2002

**Anmelder/Inhaber:** Nutrinova Nutrition Specialties & Food  
Ingredients GmbH, Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend  
eine n-3-Fettsäure

**IPC:** A 61 K 35/78

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 18. Dezember 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Agurka

Cholesterinsenkenendes Mittel, enthaltend eine n-3-Fettsäure

Die Erfindung betrifft eine Wirkstoffkombination zur Senkung des Cholesterinspiegels enthaltend mindestens ein cholesterinsenkenendes Johannisbrotprodukt, insbesondere  
5 Johannisbrotfaser, mindestens eine n-3-Fettsäure sowie mindestens einen cholesterinsenkenenden Wirkstoff. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoffkombinationen sowie ihre Verwendung.

Im Rahmen einer unausgewogenen Ernährung zeigt sich bei breiten Bevölkerungsschichten ein überhöhter Gehalt an Blutfettwerten, insbesondere an Blutcholesterinwerten. Ein Cholesterinwert von über 200 mg/dl, insbesondere LDL-Cholesterinwerte über 130 mg/dl, wird als einer der Hauptrisikofaktoren für Herz/Kreislaufkrankungen angesehen. Daher ist eine therapeutische Behandlung im Falle von wesentlich erhöhten Cholesterinwerten, insbesondere LDL Cholesterin und erhöhten Blutfettwerten  
15 dringend geboten. Hierzu wurden ein Reihe von Lösungsansätzen bisher beschrieben. Neben der meist nur schwach wirksamen Umstellung der Lebens- und Ernährungsweise wurde eine Reihe spezieller Wirkstoffe entwickelt, die auf unterschiedliche Weise in die Aufnahme und den Stoffwechsel von Cholesterin eingreifen. Dies sind unter anderem pharmakologisch wirksamen Substanzen wie Statine (s. z. B.  
20 US-A-4,231,938; US-A-4,444,784; US-A-4,346,227), Inhibitoren der Gallensäure-resorption (s. z. B. US-A-5,998,400; US-A-6,277,831; US-A-6,221,897) oder Gallensäuresequestrantien (s. z. B. US-A-4,027,009). Alle diese Wirkstoffe müssen unter ärztlicher Verordnung und Kontrolle eingenommen werden.

Zu den Wirkstoffen können auch aus pflanzlichen Quellen isolierte Cholesterinsenker gezählt werden. Hier ist v. a. die cholesterinsenkende Wirkung einer Gruppe von Pflanzensterinen, insbesondere Phytosterole, Phytostanole und die Ester der genannten Verbindungsklassen (s. z.B. WO-A-96/38047, WO-A-99/56558, US-A-6,087,353) zu nennen. Vor allem letztere sind aber nicht für alle Bevölkerungsgruppen  
25 zum Verzehr geeignet (z.B. Ausschluss für Schwangere oder Kleinkinder) und oftmals in ihrer Anwendung beschränkt. Weitere natürliche cholesterinsenkende Wirkstoffe  
30

schließen auch Extrakte aus weiteren pflanzlichen Quellen ein wie z. B. Artischockenextrakte, tocotrienolreiche Extrakte, Knoblauch oder Guglipidextrakte.

5 Demgegenüber stehen Lebensmittelkomponenten, die mehrfach gezeigt haben, dass sie bei ausreichender Aufnahme signifikant das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere auch durch Senkung erhöhter Cholesterinspiegel, senken können. Es ist allgemein bekannt, dass eine ballaststoffreiche Ernährung im Vergleich zu einer ballaststoffarmen Diät mit einem niedrigeren Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden ist. Neben Vollkorngetreide (Weizen, Hafer, Gerste, Roggen, aber auch Getreidekleien wie Haferkleie, Reiskleie, Weizenkleie, Sojakleie usw.), die allgemein ballaststoffreich sind, können auch andere Ballaststoffe einen Beitrag zur Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos und erhöhten Cholesterinspiegels leisten. So zeigen eine Reihe von wasserlöslichen Ballaststoffen, wie z. B.  $\beta$ -Glucan (aus Hafer oder Gerste), Psyllium, Pektin oder Guargummi eine senkende Wirkung auf den Blutcholesterinspiegel (Brown et al. 1999; Am. J. Clin. Nutr. 69: 30-42).

15

Es sind weiterhin wasserunlösliche Johannisbrotfasern als Lebensmittelkomponenten bekannt, beispielsweise solche, hergestellt nach einem Verfahren gemäß EP-A-0 616 780, die Serumcholesterinwerte, insbesondere das LDL-Cholesterin, signifikant senken können (Zunft et al. 2001; Adv. In Ther. 18: 230-36). Dabei bleibt der HDL-Wert konstant, so dass sich das wichtige LDL/HDL-Verhältnis zum "guten Cholesterin" hin verschiebt und somit das Arterioskleroserisiko abnimmt. Die deutliche Wirkung dieses unlöslichen, nicht viskosen Präparates war umso überraschender, da solche Cholesterinsenkungen im Allgemeinen nur bei viskosen, löslichen Ballaststoffen auftreten.

20

25

Zu den weiteren Lebensmittelkomponenten, die zu einer signifikanten Verminderung des Risikos für Herz-Kreislauf-erkrankungen beitragen können, gehören die n-3-Fettsäuren. Es ist bekannt, dass in den meisten Industrienationen die Versorgung mit n-3-Fettsäuren mangelhaft ist. Dagegen ist insbesondere der Gesamtfettanteil in der Ernährung sowie die Zufuhr an gesättigten Fettsäuren und n-6-Fettsäuren zu hoch.

30

Dies beruht auf einer Veränderung unserer Nahrungszusammensetzung, die vor allem in den letzten ca. 150 Jahren stattgefunden hat und die mit dem Auftreten verschiedener chronischer (Zivilisations-) Krankheiten, insbesondere Herz-Kreislauf-erkrankungen - der Haupttodesursache in Industrienationen - korreliert wird. Eine Vielzahl von Studien hat inzwischen gezeigt, dass durch die gezielte Erhöhung der Zufuhr von n-3-Fettsäuren, insbesondere All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) und All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA), das Herz-Kreislauf-Risiko signifikant reduziert werden kann (GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. Lancet. 1999;354:447-455; Burr et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intake on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). The Lancet, 1989, 757-761). Dementsprechend wird von vielen verschiedenen Organisationen (WHO, FAO, AHA; ISSFAL, British Nutrition Foundation u.v.a.) empfohlen, die Zufuhr von n-3-Fettsäuren signifikant zu erhöhen. Dabei zeigt sich (je nach Empfehlung) eine Versorgungslücke von mindestens 0,5 bis 1,5 g an n-3-Fettsäuren. Die meisten Empfehlungen beziehen sich dabei auf die Zufuhr von n-3-Fettsäuren (insbesondere DHA und EPA) durch den regelmäßigen Verzehr (mindestens 2 x wöchentlich) von fettigem Meeresfisch. Die positiven Effekte zur Reduzierung des Herz-Kreislauf-Risikos durch n-3-Fettsäuren sind zwar oft nicht im Detail klar, werden aber vor allem in Verbindung gebracht mit positiven Auswirkungen auf einige der Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Arteriosklerose, Bluthochdruck, Plasmatriglyceridspiegel, Arrhythmien und Herzfrequenzvariabilität. Interessanterweise scheinen die n-3-Fettsäuren keinen oder nur einen schwachen Einfluß auf einen weiteren der Hauptrisikofaktoren, den Cholesterinspiegel, zu haben. Es wird allenfalls eine geringe Verschiebung des LDL/HDL-Verhältnis zum "guten Cholesterin" diskutiert (Gylling and Miettinen. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001, 123-128).

Die erreichbaren Effekte liegen bei all diesen Lebensmittelkomponenten aber deutlich unter denen, die mit therapeutischen Wirkstoffen erreicht werden, und damit weitaus

niedriger als wünschenswert. Auch wenn eine mit Ballaststoffen, insbesondere mit Johannisbrotfaser, angereicherte Diät einen Beitrag zur Kontrolle des Cholesterinspiegels und der Blutfettwerte leisten kann, ist sie in vielen Fällen, insbesondere bei sehr hohen Cholesterinspiegeln (Gesamtcholesterin > 300 mg/dl), zur nachhaltigen Absenkung nicht ausreichend. Ebenso kann eine mit n-3-Fettsäuren, insbesondere mit All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure (ALA), EPA und DHA angereicherte Diät einen wertvollen Beitrag zur allgemeinen Reduzierung des Herzkreislaufrisikos und zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit leisten, aber in vielen Fällen, insbesondere bei erhöhtem Herzkreislaufrisiko (z.B. nach einem Herzinfarkt) ist dies allein nicht ausreichend.

Eine cholesterinsenkende Wechselwirkung zwischen Johannisbrotprodukten, insbesondere Johannisbrotfaser, n-3-Fettsäuren, und cholesterinsenkenden Wirkstoffen ist nicht bekannt. Erst recht keine syneristische. Allerdings gibt es Hinweise, dass viskose Fasern wie Pektin mit n-3-Fettsäuren einen synergistischen Effekt bei der Cholesterinsenkung haben können (V. Bartz 2002; Ernährung & Medizin 17,149-150). Da Johannisbrotprodukte, insbesondere Johannisbrotfaser, nicht viskos sind, ist eine cholesterinsenkende Wechselwirkung nicht naheliegend. Erst recht keine synergistische. So ist beispielsweise sogar eine antagonistische Wirkung der wasserunlöslichen Fasern des Johannisbrotfruchtfleischs mit dem viskosen Ballaststoff Johannisbrotkernmehl beschrieben worden (Peres-Olleros et al. 1999; J. Sci. Food Agric. 79, 173-178). Auch zeigte z.B. eine zusätzliche tägliche Gabe von 56 g Haferkleie zu einer Therapie mit Nicotinsäure keine weitere Absenkung des LDL-Cholesterin (Keenan J.M. et al.: J. Fam. Pract.. 34 (1992), 313-319), so dass synergistische Wirkungen bei den in dieser Anmeldung offenbarten Kombinationen nicht naheliegend sind.

Die rein pharmakologischen Cholesterinsenker haben den Nachteil, dass zur Erreichung der Therapieziele zum Teil erhebliche Konzentrationen eingesetzt werden müssen. Dabei können unerwünschte, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten, auch in Kombination mit anderen Therapiemitteln. Kombinationstherapien

5 zur Erhöhung der Wirksamkeit mit verschiedenen cholesterinsenkenden Wirkstoffen oder auch anderen Therapiemitteln wie z.B. für Herz-Kreislaufferkrankungen sind aufgrund verschiedener gefährlicher Kontraindikationen nicht immer nutzbar. So zeigen z. B. Kombinationen von Fibraten mit Statinen eine erhöhte Gefahr für Myopathiesyndrome, die im Fall von Kombinationen von Cerivastatin mit Gemfibrozil sogar tödlich enden konnten.

Des weiteren sind Sättigungseffekte bekannt, welche bewirken, dass mit einer erhöhten Aufnahme des Wirkstoffs nur noch geringfügige zusätzliche Reduktionen des Cholesterinspiegels erzielt werden. Ein weiterer Nachteil sind die hohen Kosten, die bei Langzeittherapien mit den meist sehr teuren pharmakologischen Cholesterinsenkern auftreten.

15 Bei den aus pflanzlichen Quellen isolierten Cholesterinsenkern (z.B. Phytosterine) gibt es Mengenbegrenzungen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

20 Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf an cholesterinsenkenden Mitteln, die bei gleicher oder sogar verbesserter Wirksamkeit die verabreichten Mengen des jeweiligen Wirkstoffes reduzieren und somit die eventuell vorhandenen Nebenwirkungen und Kosten insbesondere von Langzeittherapien verringern.

25 Diese Aufgabe wird gelöst durch Bereitstellen einer Wirkstoffkombination zur Senkung des Cholesterinspiegels, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser mit einem hohen Gehalt an Ballaststoffen, mindestens eine n-3-Fettsäure sowie mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff. Dabei tritt bei Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination neben dem vorher beschriebenen Effekt der Gesamtcholesterolsenkung eine Verschiebung des Verhältnisses von HDL und LDL hin zum "guten" HDL-Cholesterol ein.

30 Weiterhin wird diese synergistische Reduktion des Cholesterinspiegels durch die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination in vorteilhafter Weise ergänzt durch den

bekannten, positiven Einfluss von n-3-Fettsäuren auf das kardiovaskuläre System (s.o.)

5 Unabhängig von den bereits beschriebenen positiven Effekten auf die Herzkreislauf-  
gesundheit wird durch die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel mittels einer  
erhöhten Zufuhr von n-3-Fettsäuren ein zusätzlicher positiver Effekt auf die Gesund-  
heit erreicht. Eine besondere Rolle spielt dabei die erfindungsgemäß bevorzugt einge-  
setzte DHA. Weiterhin kann die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination eine Verar-  
mung des Körpers an essentiellen n-3-Fettsäuren ausgleichen, welche erfahrungs-  
gemäß nach Gabe von Ballaststoffen und insbesondere als unerwünschte Neben-  
reaktion bei einer medikamentösen Behandlung von hohen Cholesterinwerten mit  
Statinen resultieren kann.

15 Eine Therapie mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination hat also einen  
förderlichen Effekt auf die Gesundheit über die eigentliche Herzkreislaufgesundheit  
hinaus.

20 Johannisbrotprodukte im Sinne der Erfindung sind die Johannisbrotfrucht selbst sowie  
daraus gewonnene Komponenten. Bevorzugt genutzt in Sinne der Erfindung werden  
Johannisbrotfasern, die durch einen hohen Gehalt an Gesamtballaststoffen, bestimmt  
nach AOAC-Methode 985.29, von mindestens 30 Gew.-%, bevorzugt mindestens 60  
Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 80 Gew.-% (jeweils bezogen auf die  
Trockenmasse), gekennzeichnet sind. Ihr Gehalt an wasserunlöslichen Ballaststoffen,  
bestimmt nach AOAC-Methode 991.42 beträgt mindestens 25 Gew.-%, bevorzugt  
25 mindestens 50 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 70 Gew.-%.

30 Das Johannisbrotfaserprodukt wird zweckmäßigerweise so hergestellt, dass man das  
von den Johannisbrotkernen befreite Fruchtfleisch in einem kontinuierlichen  
Extraktionsprozess überwiegend von den wasserlöslichen Johannisbrotkomponenten  
trennt und den so gewonnenen Rückstand trocknet, vermahlt und gegebenenfalls  
siebt, wobei man Faserlängen von <1000 µm, bevorzugt <500 µm, insbesondere <200

µm, aber > 1µm erhält. Besonders bevorzugt ist das Verfahren nach EP-A-0 616 780. Die so gewonnenen Präparate zeigen eine ausgeprägte hypocholesterolämische und moderate triglyceridsenkende Wirkung und können zur Anreicherung von Lebensmitteln genutzt werden.

5

Unter n-3-Fettsäuren (omega-3-Fettsäure, ω-3-Fettsäuren) im erfindungsgemäßen Sinn werden mehrfach ungesättigte langkettige Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) mit einer Kettenlänge > C12 mit mindestens zwei Doppelbindungen verstanden, wobei die erste der mindestens zwei oder mehr Doppelbindungen, ausgehend vom Alkylende, zwischen den Kohlenstoffatomen C3 und C4 konstituiert ist (vergl. hierzu Tabelle 1). Dabei können die n-3-Fettsäuren sowohl als freie Fettsäuren, Ester, Triglyceride, Phospholipide, Glycolipide, Sphingolipide, Wachse oder Sterolester vorliegen oder durch chemische oder biokatalytische Umesterung der Triglyceride z.B. mit Hilfe geeigneter Enzyme (Lipasen) in Form ihrer einwertigen Alkoholester angereichert worden sein. All diese Substanzen sowie Produkte, welche diese Substanzen in Konzentrationen von mindestens 15 Area-% of TFA (s.u.) enthalten, werden im Folgenden unter den Begriffen n-3-Fettsäure oder n-3-Wirkstoffe zusammengefasst, die Begriffe werden synonym verwendet.

15

20



Tabelle 1: n-3-Fettsäuren

|              | IUPAC-Name                                 | Trivialname, Abkürzung     |
|--------------|--|----------------------------|
| <b>C18:3</b> | All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure         | $\alpha$ -Linolensäure ALA |
| <b>C18:4</b> | All-cis-6,9,12,15-Octadecatetraensäure     | Stearidonsäure             |
| <b>C20:3</b> | All-cis-11,14,17-Eicosatriensäure          |                            |
| <b>C20:4</b> | All-cis-8,11,14,17-Eicosatetraensäure      | ETA                        |
| <b>C20:5</b> | All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure    | EPA, Timnodonic acid       |
| <b>C22:3</b> | All-cis-13,16,19-Docosatriensäure          |                            |
| <b>C22:5</b> | All-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure   | DPA Fischöl w-3            |
| <b>C22:5</b> | All-cis-4,7,10,13,16-Docosapentaensäure    | DPA Protisten w-6          |
| <b>C22:6</b> | All- cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure | DHA                        |

Bevorzugt im Sinne der Erfindung ist die Verwendung eines n-3-Wirkstoffes mit einem Gehalt an n-3-Fettsäuren von mindestens 20 Area-% of TFA (Area % beziehen sich auf die AOCS Official Method Ce 1b-89; TFA =Total Fatty Acid). Besonders bevorzugt ist ein Gehalt von mindestens 30 Area-% of TFA, insbesondere von mindestens 40 Area-% of TFA und ganz besonders bevorzugt von mindestens 60 Area-% of TFA.

Weiterhin bevorzugt im Sinne der Erfindung sind Mischungen der verschiedenen n-3-Wirkstoffe, bevorzugt von mindestens 2 der n-3-Wirkstoffe DHA, EPA und ALA und besonders bevorzugt eine Mischung der n-3-Wirkstoffe DHA und EPA. Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von EPA oder DHA als Hauptbestandteil des n-3-Wirkstoffes, insbesondere die Verwendung von DHA als einzigem n-3-Wirkstoff.

Eine geeignete Quelle für eine o.g. Mischung aus EPA und DHA sind Fischöle. Eine geeignete Quelle für ALA sind Pflanzenöle, insbesondere Leinsamenöl oder Hanföl u.a.

- 5 Besonders bevorzugt sind n-3-Wirkstoffe, welche aus Mikroorganismen isoliert werden. Bevorzugte Mikroorganismen sind Organismen der Stramenopiles (oder Labyrinthulomycota), besonders bevorzugt der Ordnung Thraustochytriales, (Thraustochytriidea), insbesondere der Gattungen Schizochytrium, Thraustochytrium und Ulkenia, sowie Dinoflagellaten (Dinophyta), bevorzugt Cryptocodinium, insbesondere C. cohnii., welche sich bevorzugt für die Gewinnung von DHA mit einer Konzentration von mindestens 20 Area-% of TFA, bevorzugt von mindestens 30 Area-% of TFA und besonders bevorzugt von mindestens 40 Area-% of TFA DHA eignen. Dabei wird bezüglich der Herstellung von n-3-Fettsäuren insbesondere Bezug genommen auf die nachfolgenden Patentschriften: WO-A-91/07498, WO-A-91/11918, WO-A-96/33263 und WO-A-98/03671.
- 15

- Als weitere Quellen für EPA und/oder DHA bieten sich z.B. auch Mikroalgen wie Euglena (JP-A 60-196157), Nannochloropsis, Phaeodactylum und andere (Tonon et al. Long chain polyunsaturated fatty acid production and partitioning to triacylglycerols in four microalgae. Phytochemistry 2002, 15-24.) aber auch Bakterien an, bevorzugt z.B. Shewanella, Vibrio oder Moritella (Cho und Mo, Screening and characterization of eicosapentaenoic acid-producing marine bacteria. Biotechnology Letters 1999, 215-218; JP-A-2000/245442; JP-A-63-216490, JP-A-2001/309797).
- 20

- 25 Eine weitere mögliche Quelle für n-3-Fettsäuren stellen transgene Organismen, bevorzugt Mikroorganismen und Pflanzen, dar.

- Weiterhin können n-3-Wirkstoffe im erfindungsgemäßen Sinne verwendet werden, welche aus Ölen wie oben beschrieben (z.B. Fischöle, Pflanzenöle oder Öle aus Mikroorganismen) durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Methoden (z.B. Chromatographie, Ab- oder Adsorptionsverfahren, Winterisierung etc.) aufgereinigt bzw.
- 30

aufkonzentriert werden.

Unter cholesterinsenkenden Wirkstoffen im erfindungsgemäßen Sinn werden Wirkstoffe verstanden, die einen erhöhten Cholesterinspiegel ( $> 200$  mg/dl), insbesondere LDL Cholesterolspiegel  $> 130$  mg/dl, senken können. Diese sind dadurch gekennzeichnet, dass sie spezifisch bestimmte Stoffwechselprozesse beeinflussen und dadurch sekundär zu einer Senkung des LDL Cholesterins und des Gesamtcholesterins (in der Regel zwischen 10-55 %) führen.

Zu den Wirkstoffen im Sinne der Erfindung zählen cholesterinsenkende Stoffe aus der Gruppe der Statine, der Gallensäurenresorptionsinhibitoren und Gallensäurensequestrantien, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibrate, Nicotinsäurederivate, aber auch die Gruppe der Phytosterine und pflanzlichen Stanole sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte.

Unter der Wirkgruppe Statine werden Verbindungen wie Lovastatin [s. Abb. 1 unten] (z. B. US-A-4,231,938), Paravastatin (z. B. US-A-4,346,227), Simvastatin [s. Abb. 2 unten] (z. B. US-A 4,444,784), Fluvastatin (z. B. US-A-5,354,772), Atorvastatin (z. B. US-A-5,273,995) oder Cerivastatin (z. B. US-A-5,177,080) verstanden, die spezifisch über eine Hemmung der Cholesterinsynthese (HMG CoA Reduktase Inhibitoren) in der Leber wirken. Diese Wirksubstanzen sind mehrfach beschrieben und werden zur Cholesterinabsenkung als Arzneimittel und zur Therapie (z. B. US-A-6,180,660) breit eingesetzt.

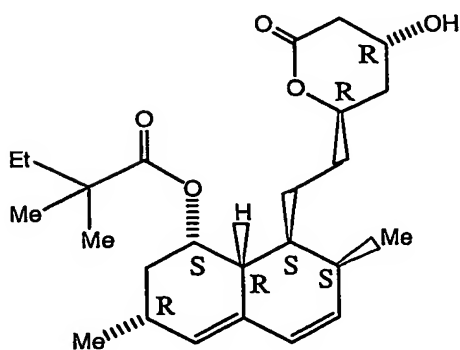


Abb. 1: Lovastatin

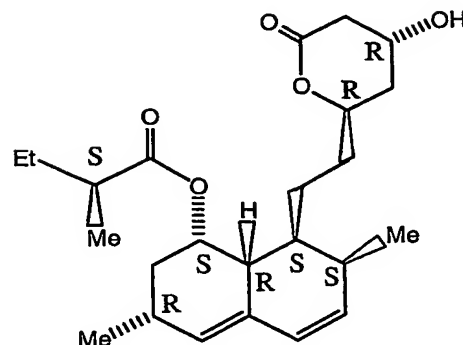


Abb. 2: Simvastatin

- 5 Unter Inhibitoren der Gallensäurenresorption im Sinne der Erfindung werden Substanzen verstanden, die die Wiederaufnahme von Gallensäuren im Darm/Ileum über einen Rezeptor- vermittelten Prozeß verhindern. Dies sind insbesondere Benzo-
- 10 thiazepinderivate (z. B. US-A-5,998,400, US-A-6,277,831), Benzothiepin-1,1-dioxid-derivate (z. B. US-A-6,221,897, WO-A-97/33882), insbesondere Verbindungen gemäß der Abbildungen 3 und 4 unten, die spezifisch im Darm, insbesondere im Ileum, eine Blockade der Gallensäurerückresorption, bewirken.

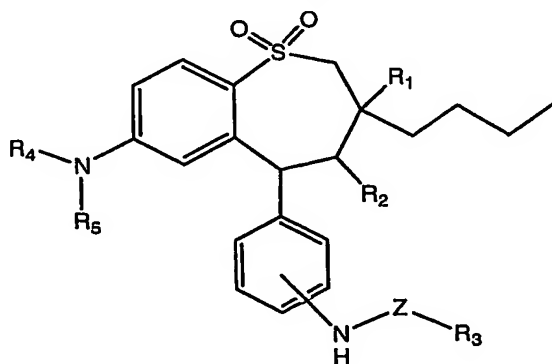


Abb. 3: Benzothiepin-Derivate

(mit  $R = C_6H_4NHZR_3$ ;  $R^1, R^4, R^5 = Me, Et, Pr, Bu$ ;  $R^2 = H, OH, NH_2, Amino(alkyl)$ ;  $R^3 =$  Zuckerrest;  $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-$ ,  $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-NH-$ ,  $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-O-$ ,  $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-(C=O)_m$  oder eine kovalente Bindung;  $n = 0$  oder  $1$ ;  $m = 0$  oder  $1$ , sowie deren Salze)

5

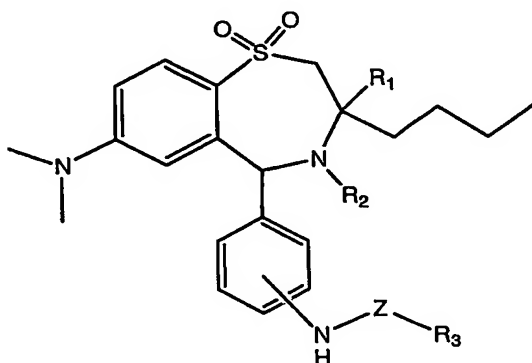


Abb. 4: Benzothiazepin-Derivate

(mit  $R^1 = Me, Et, Pr, Bu$ ;  $R^2 = H, OH$ ;  $R^3 =$  Zuckerrest;  $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-$ ,  $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-NH-$ ,  $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-O-$ ,  $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-(C=O)_m$  oder eine kovalente Bindung;  $n = 0$  oder  $1$ ;  $m = 0$  oder  $1$ , sowie deren Salze)

Gallensäuresequestrantien wirken im Darm als polymere Ionenaustauscherharze spezifisch auf Gallensäuren aber auch Cholesterin und führen zu einer verstärkten Exkretion der genannten Stoffe. Zu dieser Wirkstoffgruppe zählen u.a. Cholestyramin, Colestipol oder Colesevlam Hydrochlorid. Die beiden genannten Verbindungen zeichnen sich durch eine deutlich schwächere Wirksamkeit aus als Statine oder Inhibitoren der Gallensäureresorption.

Cholesterinabsorptionsinhibitoren sind Wirkstoffe, die im Darm den Rezeptor-vermittelten Transport von Cholesterin inhibieren und somit die Ausscheidung des Cholesterins erhöhen, was letztendlich zu einer moderaten Absenkung der

Serumcholesterinspiegel führt. Dazu zählen insbesondere Hydroxy-substituierte Azetidinon Cholesterinabsorptionsinhibitoren der Gruppe 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon) und 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(R)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon) und ihre pharmakologisch wirksamen Salze oder auch substituierte  $\beta$ -Lactam Cholesterinabsorptionsinhibitoren (z. B. WO-A-95/35277, WO-A-02/058733, WO-A-02/50060).

Zur Gruppe der Fibrate gehören u. a. Clofibrat, Etophyllinclofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat, Clinofibrat, Binifibrat, Lifibrol, Fenofibrat, Gemfibrozil oder Etofibrat. Je nach Krankheitsbild haben Fibrate eine moderat senkende Wirkung auf LDL-Cholesterin, bei leichter Verbesserung der HDL-Cholesterinwerte. Serumtriglyderide werden durch Fibrate stärker beeinflusst.

Nicotinsäurederivate im Sinne der Erfindung sind natürliche oder synthetisch hergestellte Nicotinsäure, ihre Ester oder synthetischen Derivate wie z.B. Niceritrol, Nicofuranose,  $\beta$ -Pyridylcarbinol oder Acipimox. Diese Substanzgruppe hat einen moderaten Effekt auf Gesamt- und LDL-Cholesterin, bei gleichzeitig verbesserten HDL-Cholesterinspiegeln.

Unter Phytosterinen im Sinne der Erfindung werden 4-Demethylsterine, 4-Monomethylsterine und 4,4-Dimethylsterine und die jeweiligen Ester, sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an Phytosterinen verstanden. Dazu zählen  $\beta$ -Sitosterol, Campesterol, Stigmatosterol, Brassicasterol, Desmosterol, Chalinosterol, Poriferasterol, Clionasterol und alle ihre natürlichen oder synthetischen oder isomeren Derivate. Unter pflanzlichen Stanolen werden hydrierte Pflanzensterine verstanden, wie z.B. Campestanol, Sitostanol und die jeweiligen Ester sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an pflanzlichen Stanolen.

Weitere pflanzliche Extrakt mit cholesterin-senkender Wirkung schließen u.a. Artischockenextrakte und Extrakte aus Knoblauch und Guggulipid mit ein. Sie

wurden schon lange als Naturheilmittel eingesetzt und zeigen moderate Wirksamkeit auf den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel..

5 Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten ein Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff und mindestens eine n-3-Fettsäure. Darüber hinaus können die cholesterinsenkenden Mittel übliche Additive wie Lösungsmittel, Füllstoffe, Trägerstoffe wie Methylcellulose, süßende Kohlenhydrate und andere Süßungsmittel, Aromen, Antioxidantien und Konservierungsmittel enthalten. Die Kombination eines Johannisbrotproduktes, insbesondere Johannisbrotfaser mit mindestens einer n-3-Fettsäure und mindestens einem Wirkstoff kann auch in Form von zwei oder mehreren verschiedenen Darreichungsformen verabreicht werden. Dabei bieten sich für die Johannisbrotprodukte, insbesondere der Johannisbrotfaser und für die n-3-Fettsäuren gängige Lebensmittelapplikationen wie Backwaren, Cerealien, Snack- oder Fruchtriegel oder Getränkepulver an. Darüber  
15 hinaus ist auch der direkte Zusatz des Johannisbrotproduktes, insbesondere der Johannisbrotfaser und der n-3-Fettsäuren in Lebensmitteln eigener Herstellung sowie ein Einsatz in Nahrungsergänzungsmittel-typischer Form (u.a. Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichkapseln, Sachets, Granulate, Riegel usw.) möglich, während die Wirkstoffe eher in Arzneimittel-typischer Weise verabreicht werden (u.a. Tabletten,  
20 Dragees, Hart- oder Weichkapseln, Sachets, Granulate usw.).

Die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel enthalten die Lebensmittelkomponenten in Mengen, die bei 2-4-maliger täglicher Verabreichung zur Erzielung des therapeutischen Effektes erforderlich sind.

25 Das Johannisbrotprodukt- oder Johannisbrotfaserkomponente ist in den erfindungsgemäßen Produkten in Konzentrationen enthalten, die eine deutliche Cholesterinsenkung bewirken bzw. das HDL/LDL-Verhältnis in positiver Weise beeinflussen. Die Tagesdosis an Johannisbrotfaser kann dabei im Bereich von 1 - 25 g, üblicherweise  
30 von 5 - 15 g, liegen.

Die n-3-Fettsäuren sind in den erfindungsgemäßen Produkten in Konzentrationen enthalten, die in Synergie mit den oben beschriebenen Johannisbrotprodukten eine deutliche Cholesterinsenkung bewirken und das HDL/LDL-Verhältnis in positiver Weise beeinflussen. Die Tagesdosis an n-3-Fettsäuren kann dabei im Bereich von 50 mg bis 10 g, üblicherweise von 100 mg bis 5 g und bevorzugt von 200 mg bis 2 g liegen.

Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser und n-3-Fettsäuren werden in diesen Mengen in Kombination mit den tagesüblichen Dosen der Wirkstoffe eingesetzt, wenn eine besonders weitgehende Reduktion des Cholesterinspiegels angestrebt wird. Für die bisher für Einzelanwendung notwendigen Konzentrationen an Wirkstoffen können die Einsatzkonzentrationen aufgrund von Synergien um bis zu 50-90% reduziert werden. Die ggf. vorhandenen Additive können in Konzentrationen zweckmäßigerweise von 1-90 Gew.-%, insbesondere von 10-60 Gew.-%, (bezogen auf die jeweilige Zubereitungsform) zugesetzt werden.

Die Aufnahme der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination kann zu einem bestimmten Tageszeitpunkt erfolgen oder über den Tag verteilt, wobei die Mengenverhältnisse von Wirkstoff, Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser und n-3-Fettsäure bei der Aufnahme kleinerer Dosen den oben genannten Verhältnissen entspricht.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel kann bevorzugt so verfahren werden, dass die gewünschten Mengen an Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, n-3-Fettsäuren und Wirkstoff miteinander gemischt werden, sprühgetrocknet werden, vom Lösungsmittel befreit, agglomeriert und/oder instantisiert werden. Des weiteren können alle gängigen lebensmitteltechnologischen aber auch gallenischen Herstellungsverfahren wie Pressen, Kneten oder Dragieren verwendet werden. Die n-3-Fettsäuren können der Mischung in reiner Form oder verkapselt bzw. mikroverkapselt zugesetzt werden, wobei zur Verkapselung bzw. Mikroverkapselung alle dem Fachmann geläufige Verfahren wie Coazervation, Sprühtrocknung oder Wirbelschicht-trocknung genutzt werden können. Auch ein Einschluss in Liposome oder Micellen ist



möglich.

Weiterhin können die n-3-Fettsäuren der Mischung in einer Form zugegeben werden, welche eine kontinuierliche (retardierende) Freisetzung der Fettsäuren im Körper erlaubt. Geeignete Verfahren zur Herstellung dieser "slow release"-Formulierungen sind beispielsweise Coatingverfahren oder die Verwendung geeigneter Kapselmatrices bei der (Mikro)Verkapselung.

Weiterhin kann das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser selbst als Träger oder Matrix für die n-3-Fettsäuren eingesetzt werden.

Bei der gemeinsamen Verabreichung gemäß vorliegender Erfindung wurde gefunden, dass die kombinierte Aufnahme von Johannisbrotprodukten, insbesondere Johannisbrotfaser, n-3-Fettsäuren und cholesterinsenkenden Wirkstoffen zu einer deutlich stärkeren Absenkung des Cholesterinspiegels führt, als die Summe der Effekte bei Verabreichung der Einzelkomponenten. Überraschend dabei ist, dass die zusätzliche Gabe von Johannisbrotprodukten, insbesondere Johannisbrotfaser und n-3-Fettsäuren zu den Wirkstoffen die Aktivität der Wirkstoffe nicht durch unspezifische Interferenz herabsetzt, sondern dass die beobachteten Wirkungen deutlich über die bei einzelner Verabreichung der drei Stoffgruppen erreichbaren Wirkungen hinausgehen.

Die erfindungsgemäßen Mittel erlauben damit, eine therapeutisch oft wünschenswerte, stärkere Absenkung des Cholesterinspiegels als bisher zu erreichen oder Effekte in vergleichbarer Höhe wie bisher, jedoch mit geringeren Wirkstoffmengen zu erzielen. Insbesondere können somit unerwünschte Nebenwirkungen, welche häufig bei der Verabreichung von cholesterinsenkenden Wirkstoffen auftreten, vermindert oder gänzlich vermieden werden. Die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination stellt damit einen wesentlichen Fortschritt in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie dar.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen werden zweckmäßigerweise in einer

geeigneten, auf die am besten wirkenden Mengenverhältnisse abgestimmten, Zubereitung eingesetzt. Dafür kommen z. B. pulver- oder tablettenförmige Zubereitungen zur Auflösung aber auch Kautabletten in Frage. Diese Zubereitungen können außerdem weitere Inhaltsstoffe (Additive) zur Verbesserung der Auflösung wie lösliche Trägerstoffe, Tablettensprengmittel wie z.B. Stärke, Cellulose, Bentonit, Pektin oder Peroxide und Carbonate in Kombination mit organischen Säuren, und allgemein Farbstoffe, Süßungsmittel wie Saccharose, Glucose, Fructose und andere Kohlenhydrate, Zuckeralkohole wie z. B. Sorbit, Xylit, Maltit und Isomalt oder Süßstoffe wie z. B. Acesulfam-K, Cyclamat, Saccharin, Sucralose oder Aspartam und insbesondere Aromastoffe zur Verbesserung der Akzeptanz enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich aber auch getrennt in Form einer Arzneimittelzubereitung des Wirkstoffs und in Form eines das Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und die n-3-Fettsäuren enthaltenden Lebensmittels oder Nahrungsergänzungsmittels verabreichen. Insbesondere kann dabei das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser als Träger der n-3-Fettsäuren eingesetzt werden. Weiterhin ist die getrennte Gabe von zwei Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln möglich, wobei das eine Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser und das andere die n-3-Fettsäure(n) enthält. Für den Wirkstoff kommen dabei die gängigen Arzneimitteldarreichungsformen wie Tablette, Kapsel, Lösung zur Einnahme als Tropfen oder aufzulösende pulverförmige Zubereitung oder Granulate in Frage. Bei dieser Kombinationstherapie eignet sich als Lebensmittel grundsätzlich jedes Lebensmittel, in das das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser, und die n-3-Fettsäure eingearbeitet werden kann, wobei sich Grenzen aus den Eigenschaften der Lebensmittelkomponente wie aus dem vorgesehenen Verwendungszweck ergeben. Besonders geeignet wären demnach Lebensmittel auf Getreidebasis wie Backwaren, Cerealien, Snack- und Fruchtriegel, Desserts, spezielle Diätzubereitungen wie Getränke und insbesondere Pulvergetränke auf der Basis von Milch, Fruchtkonzentraten oder -pulvern, Kohlenhydraten oder Zuckeralkoholen. Bei Phytosterinen und Pflanzenstanolen kommen darüber hinaus fetthaltige Lebensmittel

in Frage wie z.B. Pflanzenstreichfette, Dressings und Milchprodukte.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand eines Beispiels erläutert.

## 5 Beispiel

Pulverförmige Zubereitung (für eine Portionsgröße)

|   |        |
|---|--------|
| Lovastatin (MSD Sharp and Dome GmbH, D-85540 Haar)                      | 10 mg  |
| Johannisbrotfaser (Caromax®, Nutrinova, Frankfurt)                      | 3 g    |
| DHA-reiches Algenöl (DHA-Gehalt 43 Area-% of TFA; Nutrinova, Frankfurt) | 150 mg |
| Xanthan (Stabilisator)  | 150 mg |
| Vanillin  | 15 mg  |

Das Präparat in 150 ml lauwarmer Milch durch Umrühren suspendieren und trinken.

5 Patentansprüche

- 10
- 1) Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, mindestens eine n-3-Fettsäure und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff.
- 15
- 2) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Johannisbrotprodukt Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes Produkt ist.
- 3) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Johannisbrotprodukt Johannisbrotfaser ist.
- 20
- 4) Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Johannisbrotfaser in Wasser unlöslich ist.
- 25
- 5) Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure eine mehrfach ungesättigte Fettsäure mit einer Kettenlänge > C12 mit mindestens zwei Doppelbindungen ist, oder deren Ester, Triglycerid, Phospholipid, Glycolipid, Sphingolipid, Wachs oder Sterolester ist.
- 30
- 6) Mittel nach Anspruch 5, wobei die erste der mindestens zwei Doppelbindungen, ausgehend vom Alkylende, zwischen den Kohlenstoffatomen C<sub>3</sub> und C<sub>4</sub> konstituiert ist.
- 7) Mittel nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure ausgewählt ist aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure (ALA), All-cis-6,9,12,15-Octadecatetraensäure, All-cis-11,14,17-Eicosatriensäure, All-cis-8,11,14,17-Eicosatetraensäure, All-cis-

5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA), All-cis-13,16,19-Docosatriensäure, All-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure (DPA) und All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA).

- 5      8)      Mittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA) ist.
- 9)      Mittel nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure nicht derivatisiert ist.
- 10)      Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt wird aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Statine, Inhibitoren der Gallensäurenresorption, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibraten, Nicotinsäurederivaten, Gallensäurensequestrantien, Phytosterinen, pflanzlichen Stanolen sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte.
- 15
- 11)      Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, mindestens eine n-3-Fettsäure und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff in getrennten Darreichungsformen.
- 20
- 12)      Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 11, bei dem das Johannisbrotprodukt und die n-3-Fettsäure in einem Lebensmittel enthalten ist.
- 13)      Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 11, bei dem der Wirkstoff in einem Lebensmittel oder einem Arzneimittel enthalten ist.
- 25
- 14)      Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Johannisbrotprodukt und mindestens eine n-3-Fettsäure und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff miteinander vermischt.
- 30

15) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel.

16) Verwendung nach Anspruch 12 als cholesterinsenkendes Arzneimittel.

5 17) Verwendung nach Anspruch 12 zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.

18) Verwendung nach Anspruch 12, zur positiven Verschiebung des HDL/LDL-Verhältnisses.

19) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9, zur Zusatzversorgung mit n-3-Fettsäuren.

15 20) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von "pet food" als "heart food" für Haustiere.

\* \* \* \* \*

5 Zusammenfassung

**Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend eine n-3-Fettsäure**

10 Die Erfindung betrifft eine cholesterinsenkende Wirkstoffkombination, enthaltend  
mindestens ein cholesterinsenkendes Johannisbrotprodukt, insbesondere wasserun-  
lösliche Johannisbrotfaser, mindestens eine n-3-Fettsäure und mindestens einen  
cholesterinsenkenden Wirkstoff. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur  
Herstellung solcher Wirkstoffkombinationen sowie ihre Verwendung.

\* \* \* \* \*